

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. H.-B. Wuermeling

ERSTE UNTERSUCHUNGEN ZUR ERMITTLUNG DER SERUMPARAOXONASE- AKTIVITÄTSVERTEILUNG BEI BANTU

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Lindawati
aus Madiun/Indonesien

1984



Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. H.-B. Wuermeling

ERSTE UNTERSUCHUNGEN ZUR ERMITTLUNG DER SERUMPARAOXONASE- AKTIVITÄTSVERTEILUNG BEI BANTU

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Lindawati
aus Madiun/Indonesien

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan : Prof. Dr. F. Wolf

Referent : Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt

Korreferent : Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Tag der mündlichen Prüfung : 25.06.1984

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
2. <u>Problemstellung</u>	10
3. <u>Darstellung der Bantu als Angehörige des Negriden-Rassenkreises</u>	11
3.1. Definition und Diskussion des Begriffes "Rasse und Stamm"	11
3.2. Bildung und Klassifizierung der Rassen	13
3.3. Klassifizierung der verschiedenen Negriden-Gruppen	16
3.4. Rassengeschichte in Afrika mit Blick- richtung auf die Rassenbildung der Bantu	18
3.5. Die Bantu und ihre Verbreitungsgebiete	19
4. <u>Eigene Untersuchungen</u>	22
4.1. Probanden	22
4.2. Gewinnung und Aufbewahrung des Serums	22
4.3. Methodik	22
4.3.1. Messung der Paraoxonaseaktivität ohne EDTA-Zusatz	22
4.3.2. Messung der Paraoxonaseaktivität unter EDTA-Zusatz	24
4.4. Ergebnisse	24
5. <u>Auswertung</u>	30
5.1. Alterstruktur des untersuchten Kollektives	30
5.2. Darstellung der Gesamtaktivität der Serumpaaronase	30
5.2.1. Überprüfung einer Abhängigkeit der Serumpaaronase vom Alter	35
5.3. Ermittlung und Darstellung der durch EDTA nicht hemmbaren Aktivität der Serumpaaronase	36
6. <u>Diskussion</u>	39

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

7. Zusammenfassung

41

8. Literaturverzeichnis

42

8.1. Weitere Literatur zur Anthropologie

45

1. EINLEITUNG

Die Alkylphosphate, zu denen Parathion (E 605, O,O-Diäthyl-O-(p-nitrophenyl)-thiophosphat, siehe Abb. 1) gehört, sind organische Phosphorsäureester. Sie wurden in den 30er Jahren als Schädlingsbekämpfungsmittel entwickelt, die auch heute noch in der Land- und Forstwirtschaft Verwendung finden.

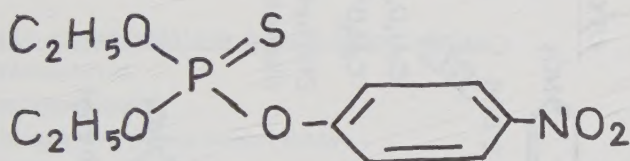


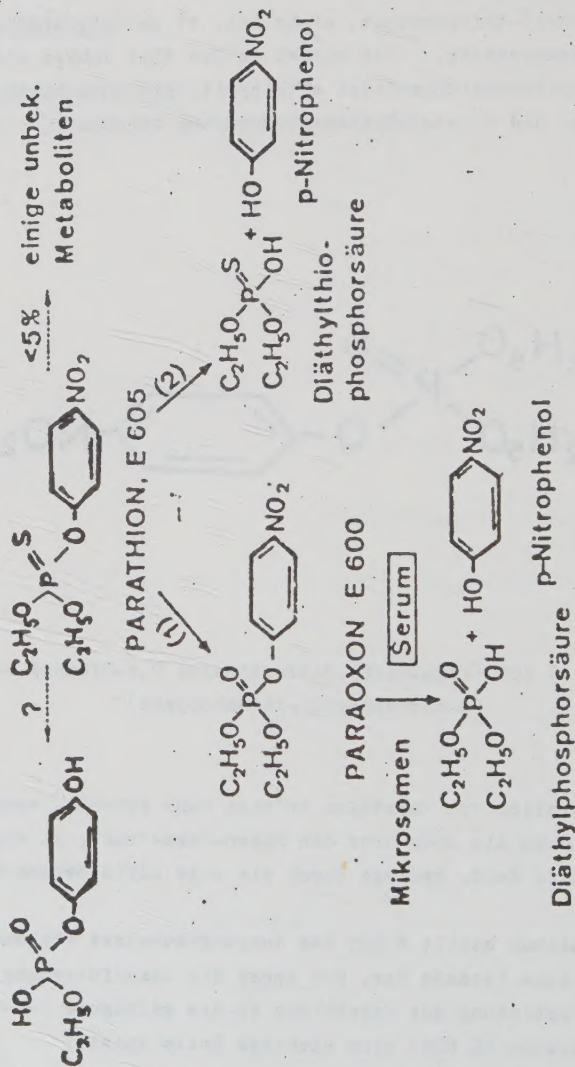
Abb. 1 : E 605 (Parathion; Nitrostigmin; O,o-Diäthyl-o-(p-nitrophenyl)-thiophosphat)

Die Resorption von Parathion erfolgt sehr schnell, sowohl per inhalationem als auch über den Magen-Darm-Trakt, ja sogar durch die intakte Haut, bedingt durch die gute Lipidlöslichkeit.

Im Organismus stellt E 605 das Ausgangssubstrat für mehrere metabolische Prozesse dar, von denen die Desulfurierung der (-P=S)-Verbindung des Parathions in die giftigere (-P=O)-Verbindung des Paraoxons (E 600) eine wichtige Rolle spielt.



Stoffwechsel von PARATHION im Warmblüter



Paraoxon gehört zu den sogenannten irreversiblen Cholinesterase-hemmern. An den Rezeptoren der Cholinesterase tritt E 600 anstelle von Acetylcholin. Anschließend wird durch Phosphorylierung der esteratischen Seite das Enzym blockiert, wodurch der Abbau von Acetylcholin in Cholin und Essigsäure verhindert wird. Dies führt zu einem Überangebot von Acetylcholin an den cholinergen Synapsen sowie den motorischen Endplatten und den postganglionären parasympathischen Nerven und damit zur endogenen Acetylcholinvergiftung.

Die Vergiftungssymptome gliedern sich in muskarinartige und nikotinartige Wirkungen.

Zu den muskarinartigen Erscheinungen zählen :

- Speichelfluß
- Bronchospasmus
- Krämpfe des Magen-Darm-Traktes
- Diarrhoe
- Bradycardie, Kreislaufkollaps
- erhöhte Schweißsekretion.

Zu den nikotinartigen Erscheinungen zählen :

- Muskelfaszikulationen
- Spasmen, bis hin zu Atemlähmung.

ALDRIGE (1953) entdeckte im Serum verschiedener Warmblüter ein Enzym, das in der Lage ist, Paraoxon hydrolytisch zu spalten. Nach seinen Untersuchungen ist das Enzym mit der aromatische Ester (z.B.: p-Nitrophenylacetat) spaltenden sogenannten A-Esterase (Arylesterase, EC.3.1.1.2.) identisch; es erhielt später den Namen "PARAOXONASE".

MAIN (1960) gewann durch Elektriophorese nach 350-385 facher Anreicherung 80-95 %iger gereinigte Paraoxonase aus Schafserum, während ERDÖS und BOGGS (1961) sich mit den menschlichen Seren beschäftigten.

KRISCH (1968) entwickelte einen einfachen photometrischen Test zur Paraoxonase-Aktivitätsbestimmung und fand damit bei der

Untersuchungen von 50 Probanden zwei sich überlagende Populationsgruppen mit niedriger und hoher Aktivität, was möglicherweise genetisch bedingt sei.

Nach GELDMACHER-v. MALLINCKRODT et al. (1973) handelt es sich bei menschlicher Serumparaoxonase um ein Enzym mit hoher Substratsspezifität, das schon auf geringe Veränderung am Substratmolekül reagiert.

Gleichfalls zeigten GELDMACHER-v. MALLINCKRODT et al. (1973) an 35 Familien mit 52 Kindern, daß menschliches Serum ein Enzym enthält, das aus Paraoxon p-Nitrophenol abspaltet und einen Polymorphismus aufweist, der wahrscheinlich genetisch determiniert ist und einem einfachen 2-Allele-Modell folgt.

ZECH und ZÜRCHER (1974) fanden bei 619 Probanden eine bimodale Häufigkeitsverteilung. Signifikante Geschlechtsunterschiede konnten jedoch nicht aufgezeigt werden.

Schließlich ermittelten GELDMACHER-v. MALLINCKRODT et al (1979) an 799 nicht verwandten westdeutschen Probanden mittels einer Anti-ChE-Technik eine dreigipflige Verteilung. Dabei weisen 57,9 % der Probanden eine niedrige Aktivität; 36,1 % eine mittlere und 6,0 % eine hohe Aktivität auf (siehe Abb. 3).

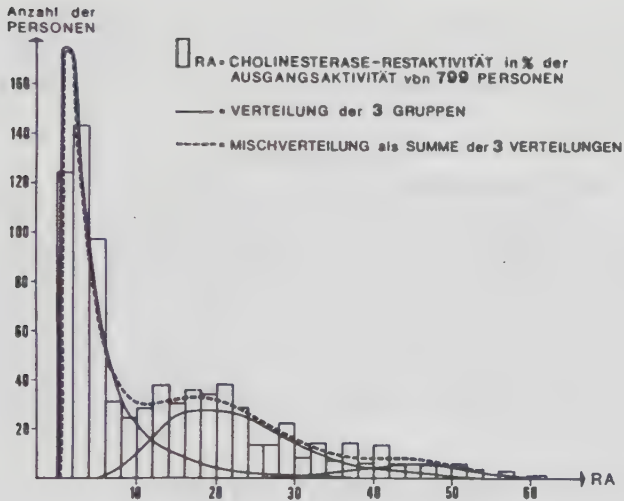


Abb. 3 Verteilung der Paraoxonaseaktivität, gemessen über die Cholinesterase-Restaktivität nach Vergiftung mit E 600, bei 799 Westdeutschen

(Anti-ChE-Technik, DUMBACH 1976)

Nach einer statistischen Auswertung und Familienuntersuchungen ergab sich ein 2-Allele-Modell mit intermediärem Erbgang als Ursache für diese Verteilung, wobei das Ergebnis mit der HARDY-WEINBERG-REGEL ganz exakt übereinstimmte.

Schon 1973 bestimmten GELDMACHER-v. MALLINCKRODT et al. den Grenzwert zwischen niederer und mittlerer Aktivität bei 190 U/l und denjenigen zwischen mittlerer und höherer Aktivität bei 350 U/l.

Menschliche Serumparaoxonase wurde auch noch bei anderen Volksgruppen untersucht. So enthielten PLAYFER et al. (1976) bei den britischen und indischen Kollektiven eine der westdeutschen ähnlichen Aktivitätsverteilung. Die Autoren postulierten ebenfalls ein 2-Allele-Modell auf einem Chromosom, die für einen rezessiven Phänotyp mit niedriger und einen dominanten Phänotyp mit hoher Paraoxonaseaktivität verantwortlich ist.

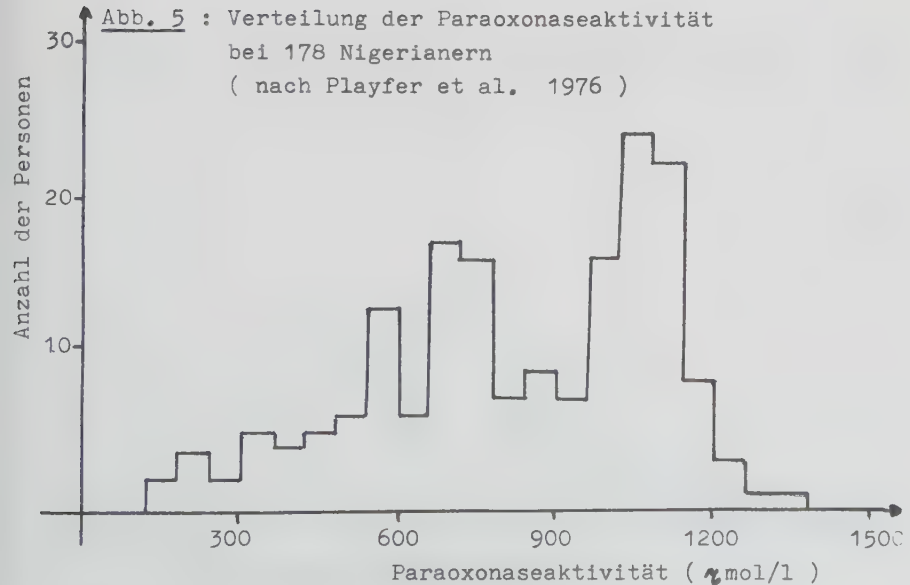
Weitere Untersuchungen anderer ethnischen Gruppen, nämlich Malaien, Chinesen, Japaner, Vietnamesen, Nigerianer, Kenianer führten zu anderen Ergebnissen, wobei hohe Aktivitäten weitaus am häufigsten bei den afrikanischen Kollektiven, und mittlere Aktivitäten bei den asiatischen Kollektiven vertreten waren (siehe Abb. 4-9).

Völlige Übereinstimmung scheint darüber zu herrschen, daß weder Blutgruppenzugehörigkeit (ABO- und rh/Rh-System), noch Alter, noch Geschlecht einen Einfluß auf die Serumparaoxonaseaktivität besitzen (PLAYFER et al. 1976 und GELDMACHER-v. MALLINCKRODT et al. 1979).

Abb. 4 : Verteilung der Paraoxonaseaktivitäten
bei 162 Vietnamesen in U/l Serum
(nach Hieronymus, C. 1981)



Abb. 5 : Verteilung der Paraoxonaseaktivität
bei 178 Nigerianern
(nach Playfer et al. 1976)



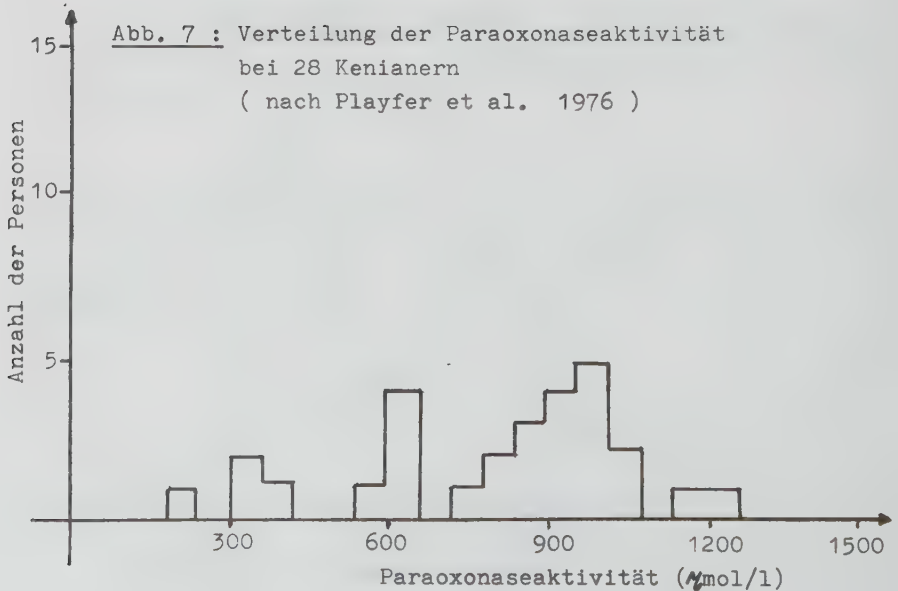
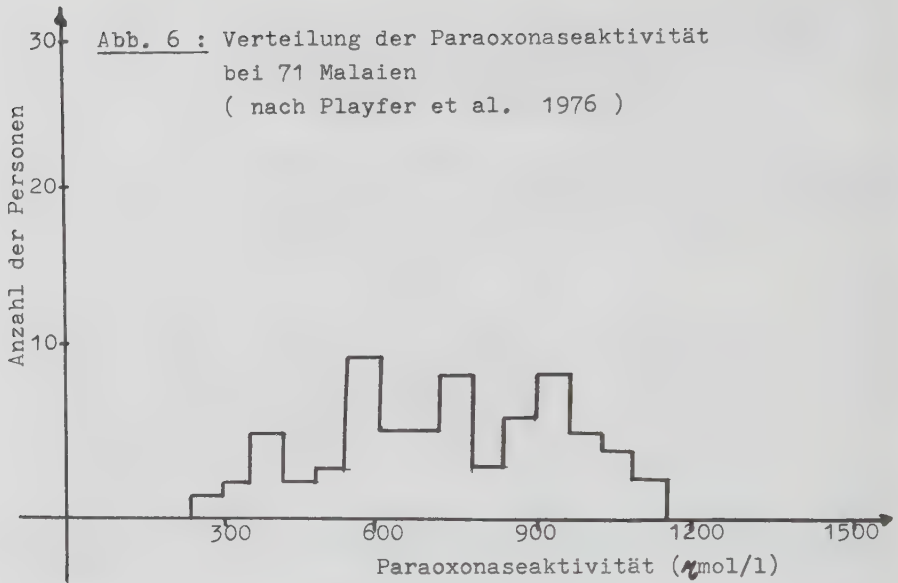


Abb. 8 : Verteilung der Paraoxonaseaktivität
bei 249 Chinesen (nach Playfer et al. 1976)

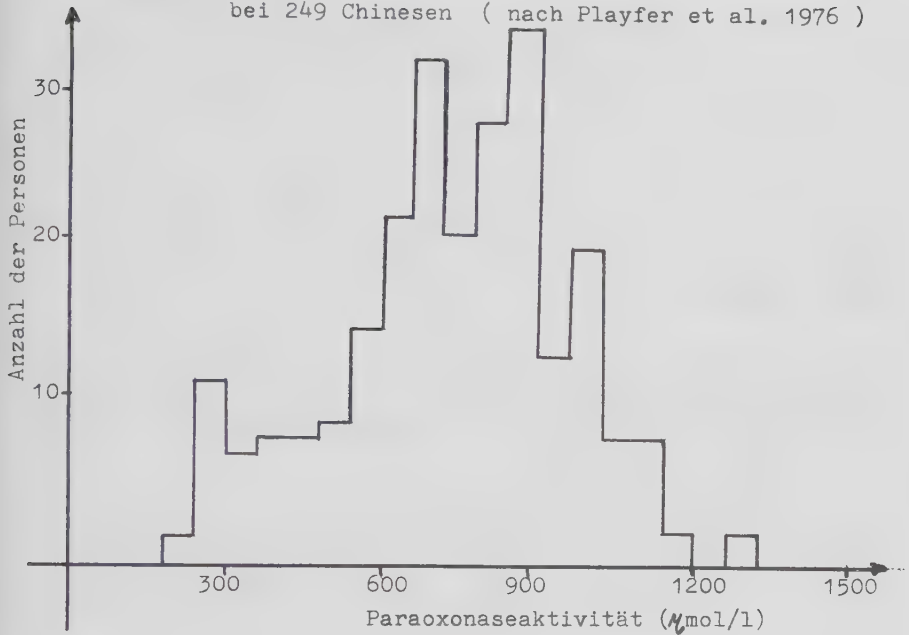
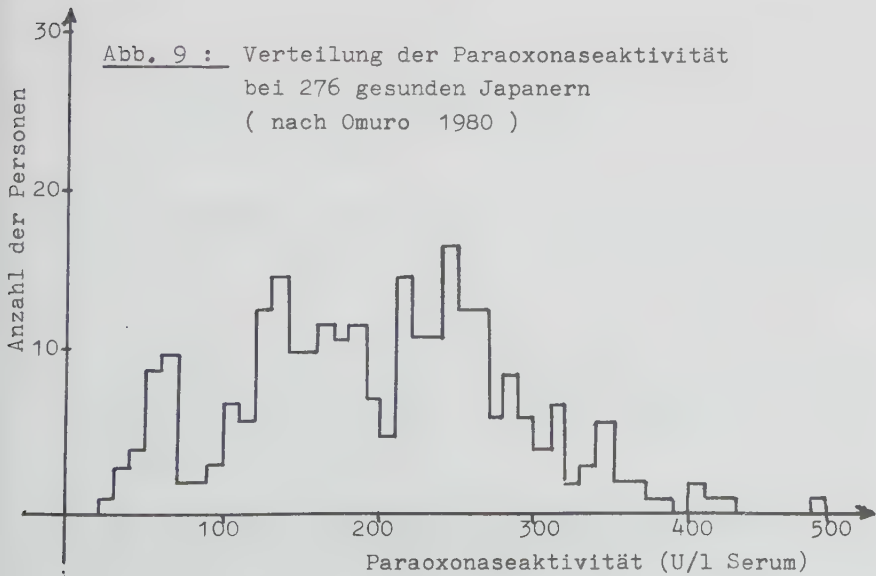


Abb. 9 : Verteilung der Paraoxonaseaktivität
bei 276 gesunden Japanern
(nach Omuro 1980)



2. PROBLEMSTELLUNG

Die Untersuchungen von PLAYFER et al. (1976) über die Verteilung der Serumparaoxonase-Aktivität bei verschiedenen ethnischen Gruppen ließend es interessant erscheinen, auch weitere ausgewählte Volksgruppen auf die Verteilung der Serumparaoxonase-Aktivität hin zu prüfen.

Dies sollte in der vorliegenden Arbeit für ein Zimbabwe-Kollektiv erfolgen. Angehörige dieses Kollektives waren bisher noch nicht untersucht worden.

Die Untersuchung der Serumparaoxonase-Aktivität erfolgt nach der Methode von KRISCH (1968), bei der das im Serum nach Zugabe von Paraoxon abspaltene p-Nitrophenol spektrometrisch in einem kinetischen Test gemessen wird.

Darüber hinaus wird untersucht, welche Verteilung der Teil der Serumparaoxonase bei dem selben Zimbabwe-Kollektiv aufweist, der durch EDTA (Äthylendinitrilotetraessigsäure) nicht gehemmt werden kann.

3. DARSTELLUNG DER BANTU ALS ANGEHÖRIGE DES NEGRIDEN RASSENKREISES

3.1. DEFINITION UND DISKUSSION DES BEGRIFFES RASSE UND STAMM

Um den Begriff "Rasse" abzugrenzen, müssen mehrere Definitionen betrachtet und gegeneinander abgewogen werden, da die Forscher unterschiedliche Klassifikationen in den Mittelpunkt stellen.

JOHANNSSON (1903) sieht in der Menschheit eine Gruppe untereinander sich fortpflanzender Individuen in einem bestimmten Raum. Dabei verfügt jedes Individuum über einen bestimmten Genpool, der als Ausschnitt des Gesamtallelbesitzes aufzufassen ist.

STERN (1951) definiert Rasse als eine mehr oder weniger isolierte Gruppe von Menschen, die einen gemeinsamen Genbestand aufweisen, der von dem der Angehörigen aller anderen ähnlichen Isolate verschieden ist.

EICKSTEDT (1940) beschreibt eine Rasse als natürliche zoologische Formengruppe innerhalb der Hominiden, deren Angehörige eine mehr oder minder kennzeichnende Verbindung von normalen und erblichen Merkmalen der Gestalt und Verhaltensweisen zeigen.

Nach DOBZHANSKY (1959) handelt es sich bei Rasse um einen Prozeß der Menschheit, der eine ständige Weiterentwicklung beinhaltet.

Welche Definitionsart nun richtig ist, kann nicht einfach klar herausgestellt werden, statt dessen sollte man die Klassifikationen, die den einzelnen Definitionen zugrunde liegen, näher betrachten.

In der Definition von DOBZHANSKY wird deutlich darauf hingewiesen, daß der Begriff "Rasse" nicht starr und

unveränderlich, sondern eher dynamisch ist. Rasse kann geschichtlich gesehen nicht als "reine" Rasse bezeichnet werden, da sie dem Evolutionsmechanismus unterworfen ist, und jederzeit neue Rassen entstehen können.

Definitionen nach JOHANNSON und STERN gehen von einer statistisch-populationsgenetischen Darstellung des Begriffes "Rasse" aus.

Hier wird Population als Fortpflanzungsgemeinschaft gesehen, die nicht auf die Erfassung von Individuum-Merkmalsskombinationen, sondern auf Gruppenunterschiede von Merkmalshäufigkeiten abzielen.

Dagegen ist die "Ähnlichkeit" zwischen Individuen einer Rasse das klassifikatorische Gewicht in EICKSTEDT's Arbeit. Dabei wird die Beschreibung eines Typus und eines Typussystems gemacht, in das andere Individuen eingeordnet werden.

Individuen können niemals exakt einer bestimmten Rasse zugeordnet werden, da es Überlappungen der Einzelmerkmale der kennzeichnenden Kombination gibt, die vor allem bei der Zusammenfassung der Einzelrassen zu Großrassen berücksichtigt werden müssen.

Ein Stamm ist eine ethnische Einheit, besonders bei den Naturvölkern, die Menschen gleicher Sprache und Kultur, sowie mit gemeinsamen Siedlungsgebieten umfaßt. Größe und Zusammengehörigkeitsgefühl der Stämme können unterschiedlich sein.

3.2. BILDUNG UND KLASSIFIZIERUNG DER RASSEN

Wichtig für die Fortpflanzung ist die konstante Erbanlage. Rassenbildung kann nur in getrennten Lebensräumen, ISOLATE genannt, geschehen, wobei die Ausgangspopulation einen überwiegend gleichen Genpool besitzt, der in der Tochterpopulation weiter besteht.

Für die Klassifizierung der Rassen unterscheidet man drei sogenannte Rassenkreise, nämlich :

- Mongolide
- Negride
- Europide

mit verschiedenen großen Untergruppierungen (siehe Abb. 10-11).



 Indianide

 Eoropide

 Eskimide

 Mongolide

 Negride

 Australide

Abb. 10 : Die Verbreitung der Großgrassen auf Erde
(aus KENTNER : Rasse aus Erbe und Umwelt, Berlin 1975)

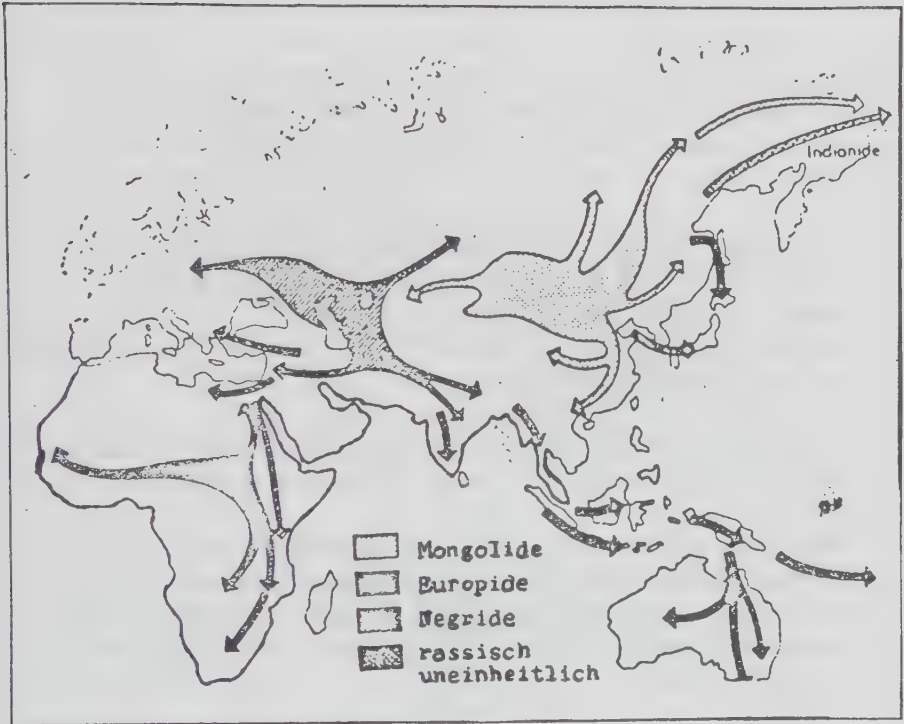


Abb.11 : Entwicklungsräume und Ausbreitungsgebiete der
heitigen Großrassen vor ca. 40 000 bis 10 000 Jahren
(aus KENNTNER : Rasse aus Erbe und Umwelt
Berlin 1975)

3.3. KLASSIFIZIERUNG DER VERSCHIEDENEN NEGRI-DEN GRUPPEN

Man hat die folgenden Methoden benutzt :

a. ANTHROPOLOGIE : Lehre von Menschen, untersucht die Stellung des Menschen im Zusammenhang mit den übrigen Lebewesen.

Man hat damit die Gesellschaften von Menschen, wie sie sozial, politisch und wirtschaftlich organisiert sind, und ihre wechselhafte Entwicklung studiert.

b. MÜNDLICHE TRADITION : Mündlich überlieferte Geschichte.

Diese Disziplin ist von der Anwendung her begrenzt, da die Geschichte oft übertrieben sind.

Die Zeit bestimmte man nach der Zahl der Generationen (ca. 30 Jahren) oder nach den Sonnenfinsternissen.

c. LINGUISTIK : Diese Disziplin hat sich als eine der wichtigsten Quellen der Information zur Klassifizierung der verschiedenen Gruppen bewährt.

Der Gleichklang der Sprache zeigt den gemeinsamen Ursprung an, während die gemischten Sprachen das Zusammenkommen von Menschen verschiedener Ursprüngen anzeigen. Beispiel : SWAHILI beinhaltet Arabisch und Bantu Wörter. Sie zeigten das Treffen und Vermischen von zwei Gruppen an.

GREENBERG hat in seinem "Languages of Afrika" 4 verschiedene Sprachgruppen unterschieden, nämlich :

- Bantu
 - Cushitic
 - Nilotic
 - Khoisan
- (siehe Abb. 12)



Abb. 12 : Sprachgruppen in Afrika

(aus P. PFUKANI und G. PARKER :

History of Southern Afrika

London 1975)

3.4. RASSEN GESCHICHTE IN AFRIKA MIT BLICKRICHTUNG AUF DIE RASSEN BILDUNG DER BANTU

In Afrika umfaßt die Rassengeschichte einen Zeitraum von ca. 1.75 Mill. Jahren. Von den Fossilfunden ausgehend kann man die Entstehung der derzeitigen Rassen bis ca. 2 Millionen Jahren zurückverfolgen. Die Funde des Schädels des Australopithecus Afrikanus in 1924 in der Nähe des Vaal-Flusses, und die Funde von Richard Leakey demonstrieren die Existenz der Oldoway-Kultur in Tanzania vor 1.75 Million Jahren.

Die Funde von Australopithecus Boisei und Homo Habilis und Steinwerkzeug, die man in Olduvai (Tanzania) fand, unterstützen die Theorie von Charles Darwin, daß "Afrika die Heimat des Menschen" gewesen sei.

Im Pleistozän (ca. 201000 v. Chr.) fand die Entwicklung großer und definitiver Kulturen statt, die für die heutigen Kulturen in Südafrika verantwortlich sind.

Durch die Untersuchungen von Skeletten der Steinzeitmenschen scheinen diese in physischer Weise den Khoisan-Menschen sehr ähnlich zu sein, die immer noch Teile von Südafrika bewohnen und die wahrscheinlich Vorfahren der heutigen Saan (Bushman) waren.

In der Bronzezeit (ca. 2000 v. Chr.) kam es in Nord- und Westafrika zu einer Völkerwanderung nach Ost-, Süd- und Zentralafrika. Von Westafrika kamen die Bantu, während die Nilotic von Nordafrika stammten.

3.5. DIE BANTU UND IHRE VERBREITUNGSGEBIETE

Die ursprüngliche Heimat der Bantu sind die Kamerun-Berge und das Great River-Tal in Westafrika.

Bantu ist ein sprachlicher Ausdruck für Leute, die verwandt sind, jedoch verschiedene Sprachen sprechen.

Die Bantu wanderten aus ihren ursprünglichen Heimat in drei verschiedenen Richtungen (ca. 1800 v.Chr.).

Die erste Gruppe ist nach Ostafrika gewandert. Aus arabischen Schriften weiß man, daß die Bantu 600 n. Chr. in Ostafrika mit den Arabern Handel getrieben haben. AL- MASUDI, ein Araber-schriftsteller, beschrieb 915 n.Chr. , Ostafrika als Land der Zendi (Land für schwarze Leute), und wie die Bantu die "Wak-Wak", Saan und die Khoin-Khoin verjagt haben, die weiter nach Süden wanderten. Die zweite Gruppe ist an die Westküste und an den Kongo-Fluß gewandert.

Archeologische Beschreibungen suggerieren eine dritte Gruppe von Bantu, die 200 v.Chr. durch Katanga und das Savannen Grasland kommend, in Zimbabwe 400 n.Chr. gesiedelt haben. Sie haben fünf verschiedene Subgruppen gebildet :

- Die SHONA , die das Königreich "MWENE-MUTAPA" aufbauten, mit der Hauptstadt Zimbabwe (530 - 1500 n.Chr.)
- Die HERERO (OWAMBO) sind im heutigen Süd-West-Afrika (Namibia) ca. 1500 n.Chr. angesiedelt.
- Die SOTHO sind nach Südafrika weiter gewandert und haben ca.1000 n.Chr. in Botswana (Transvaal) und Orange Free State gesiedelt.
- Die THONGA sind nach Mozambique gewandert.
- Die NGUNI sind nach Südafrika gewandert und haben sich in Natal und Transkei ca. 1300 n.Chr. angesiedelt. Sie sind die Vorfahren der heutigen ZULU und NDEBELE.

Nach den portugiesischen Schriften haben die NGUNI 1593 den Untata-Fluß in der Transkei erreicht. Die NGUNI haben immer die KHOISAN weiter nach Süden getrieben (siehe Abb. 13 und 14)

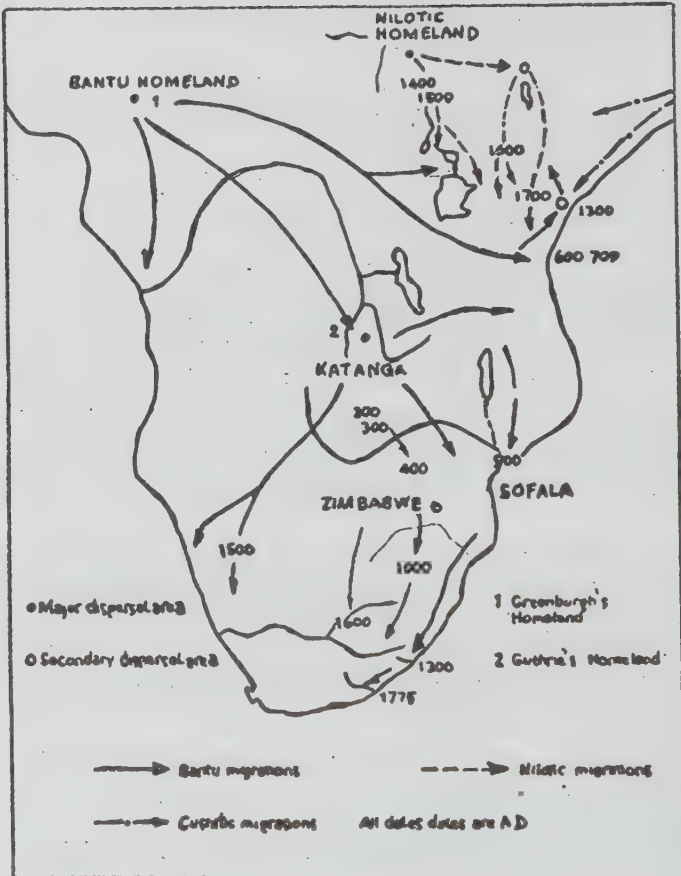


Abb. 13 : Völkerwanderung in Afrika
200 v. Chr. - 1800 n. Chr.
(aus P. PFUKANI und G. PARKER :
History of Southern Afrika
London 1975)

GRUPPE	BANTU										
SUB-GRUPPE	KHOISAN					HERERO OVAMBO SHONA KALANCA ROZWI					
	SAAN KHOI-KHOIN					SOTHO SOUTHERN SOTHO NORTHERN SOTHO TSWANA THONGA NGUNI					
SIEDLUNGS- GEBIET	Kalahari Desert Botswana and S.W. Africa					Natal Transkei	Southern Mozambique	S.W. Botswana	Orange Free State	Transvaal	Namibia
STAMME	Familie und Sippschaft					Xhosa Zulu Pondo Tembu	Thonga Tlapin Kgatla Ngwato Rolong	Kwena Fokeng	Pedi Venda Lemba Kwena	Herero Ovambo	Shona
											Zimbabwe Transvaal

4. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

4.1. PROBANDEN

Das Untersuchungsgut umfaßt 102 Einzelpersonen, ohne verwandtschaftliche Beziehungen. Davon gehören 7 dem weiblichen, und 95 dem männlichen Geschlecht an, im Alter zwischen 19-32 Jahren. Es handelt sich um Zimbabwe-Studentinnen und -Studenten, die seit ca. 2 Jahren in Deutschland sind.

4.2. GEWINNUNG UND AUFBEWAHRUNG DES SERUMS

Den Probanden wurde mit Monovetten aus der Armvene etwa 10 ml Blut entnommen, welches dann bei 1600 U/min 10 Minuten lang zentrifugiert wurde, und wobei das überstehende Serum nicht hämolysieren durfte.

Das überstehende Serum wurde abgetrennt, dann im Kühlschrank bei -20°C aufbewahrt, und erst am Tag der Messung aufgetaut. Diese Behandlung kann ohne weiteres vorgenommen werden, da nach vergleichenden Untersuchungen von OMURO (1980) keine Aktivitätsänderung durch ein solches Einfrieren zu erwarten ist.

4.3. METHODIK

Die Messung der Serumparaoxonase-Aktivität erfolgte nach einem photometrischen Verfahren von KRISCH (1968), wobei das aus Paraoxon als Substrat in Freiheit gesetzte p-Nitrophenol in einem kinetischen Test gemessen wird.

4.3.1. MESSUNG DER PARAOXONASEAKTIVITÄT OHNE EDTA-ZUSATZ

Es wurden folgende Reagenzien verwendet :

- 0,1 m Glycin-NaOH-Puffer pH 11,2
- E 600-Stammlösung ($1,2 \cdot 10^{-2}$ m E 600 in 0,1 m Trispuffer)
- Trispuffer pH 8
- E 600-Gebrauchslösung
- Serumverdünnung

Die Reagenzien wurden folgendermaßen hergestellt :

- Glycin-NaOH-Puffer

5,844 g NaCl und 7,507 g Glycin in aqua dest. lösen und auf etwa 900 ml auffüllen. Anschließend mit 0,1 n NaOH auf pH 11,2 einstellen, auf 1 l auffüllen.

- E 600-Stammlösung

0,26 ml E 600 mit Trispuffer auf 100 ml auffüllen und 10-15 Minuten im Ultraschallbad lösen.

- Trispuffer pH 8,0

12,114 g Tris (Tris-hydroxymethyl-amino-methan) in etwa 900 ml aqua dest. auflösen und mit 0,1 n HCl auf pH 8,0 einstellen; anschließend mit aqua dest. auf 1 l auffüllen.

- E 600-Gebrauchslösung

E 600-Stammlösung 1 : 5 mit dest. Wasser verdünnen und 10 Minuten im Ultraschallbad lassen.

- Serumverdünnung

Serum 1 : 5 mit 0,9 %iger Kochsalzlösung verdünnen.

- Ansatz

In ein Reagenzglas werden pipettiert :

3,3 ml Glycin-NaOH-Puffer

0,5 ml Serumverdünnung

1,0 ml E 600-Gebrauchslösung

Nachdem die einzelnen Lösungen im Wasserbad auf 25°C erwärmt wurden, wird der Ansatz in ein Reagenzglas pipettiert und mit einem Reagenzrüttler gemischt.

- Messung

Die Extinktion wird bei 405 nm und $t = 25^{\circ}\text{C}$ 30 Sekunden und 30 Minuten nach dem Start der Reaktion am Photometer

abgelesen.

Die Extinktionsdifferenz 180 sec - 30 sec kommt zur Auswertung, wobei noch der unter entsprechenden Bedingungen gemessene Leerwert abgezogen wird (E 600 Hydrolyse im gleichen Milieu ohne Serum).

Berechnung :

Zur Umrechnung der Extinktionsdifferenz $E = E_{180} - E_{30}$ in nMol wird der molare Extinktionskoeffizient von p-Nitrophenol in Glycinpuffer pH 11,2 bei 405 nm = $18,05 \cdot 10^6 \text{ cm}^2 \text{ Mol}^{-1}$ zugrunde gelegt; 10 nMol p-Nitrophenol gelöst in 1 ml hätten demnach bei $d = 1 \text{ cm}$ und $\lambda = 405$ eine Extinktion von 0,1805. Unter weiterer Berücksichtigung der Serumverdünnung (Umrechnung auf 1 ml Serum durch Multiplikation mit 10), der Meßzeit (Umrechnung auf 1 Minute durch Division durch 2,5) und des Ansatzvolumens (= 4,8 ; Multiplikation mit 4,8) errechnet sich die Aktivität nach folgender Formel :

$$\begin{aligned} \text{Aktivität} &= \frac{E \cdot 10 \cdot 4,8 \cdot 10}{0,1805 \cdot 2,5} \\ &= E \cdot 1063 \text{ U/l Serum} \end{aligned}$$

4.3.2. MESSUNG DER PARAOXONASEAKTIVITÄT UNTER EDTA-ZUSATZ

Diese Messung erfolgte wie unter 4.3.1. beschrieben, jedoch enthielt der Glycin-NaOH-Puffer (pH 11,2) EDTA in einer Konzentration von 10^{-3} m , wozu zusätzlich vor dem Einstellen des pH-Wertes mit NaOH 0,37224 g Titriplex zugegeben wurde. Die Paraoxonaseaktivität aller 102 Serumproben wurde sowohl mit als auch ohne EDTA gemessen. Auch bei der Messung mit EDTA wurde der Leerwert abgezogen.

4.4. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der Aktivitätsbestimmung der Serumparaoxonase bei 102 Probanden aus Zimbabwe sind in der Tabelle 1 wieder gegeben.

Jedem Probanden, dargestellt durch eine fortlaufene Nummer, ist Alter, Geschlecht und die gemessene Aktivität zugeordnet.

Tabelle 1

Aktivität der Serumparaoxonase bei 102 Probanden aus
Zimbabwe (w = weiblich ; m = männlich)

Proband	Alter in Jahren	Geschlecht	Aktivität (U/1)	
			ohne EDTA	mit EDTA
1	23	m	463,4	24,4
2	23	m	19,1	5,3
3	24	m	226,4	35,0
4	23	m	153,0	43,5
5	19	m	306,8	22,3
6	22	m	313,5	24,4
7	23	m	193,4	29,7
8	22	m	307,2	41,4
9	29	m	152,0	27,6
10	25	m	102,5	42,5
11	20	m	333,7	22,3
12	24	m	422,0	35,0
13	23	m	174,3	31,8
14	22	m	366,7	53,1
15	28	m	649,1	45,7
16	21	m	355,7	20,1
17	25	m	244,5	42,5
18	23	m	374,0	7,4

Proband	Alter in Jahren	Geschlecht	Aktivität (U/l)	
			ohne EDTA	mit EDTA
19	20	m	240,2	30,8
20	22	m	250,8	24,4
21	28	m	212,6	30,8
22	21	w	231,5	32,9
23	23	m	287,6	40,3
24	23	m	235,0	44,6
25	22	m	348,4	18,0
26	20	m	440,7	38,2
27	25	m	327,4	32,9
28	23	m	507,4	49,9
29	31	m	355,4	51,0
30	20	m	420,9	35,0
31	20	m	356,6	45,0
32	23	m	208,1	42,5
33	25	m	425,6	21,2
34	21	m	274,7	42,5
35	21	m	265,4	52,0
36	24	m	276,1	39,3
37	28	m	302,8	34,0
38	26	w	272,4	42,5
39	24	m	481,7	55,2
40	23	m	397,5	65,9

Proband	Alter in Jahren	Geschlecht	Aktivität (U/l)	
			ohne EDTA	mit EDTA
41	22	m	444,3	37,2
42	23	m	264,2	34,0
43	23	m	274,9	49,9
44	19	m	410,4	28,7
45	24	m	481,7	46,7
46	23	m	323,8	4,2
47 4	22	m	450,1	23,3
48	26	m	604,5	51,0
49	24	m	504,8	51,0
50	22	m	441,3	48,8
51	22	m	316,6	43,5
52	28	m	240,8	34,0
53	21	m	317,8	31,8
54	23	m	81,9	25,5
55	23	m	368,8	49,9
56	24	m	167,9	28,7
57	21	m	382,6	54,2
58	23	m	358,2	44,6
59	19	m	170,0	39,3
60	19	m	279,9	56,3
61	23	m	314,1	34,0

Proband	Alter in Jahren	Geschlecht	Aktivität (U/l)	
			ohne EDTA	mit EDTA
62	22	m	237,1	35,0
63	25	m	409,5	46,7
64	23	m	488,9	44,6
65	21	m	303,1	44,6
66	23	m	550,1	53,1
67	27	m	388,7	34,0
68	21	w	245,7	48,8
69	23	m	323,9	36,1
70	24	m	477,9	28,7
71	21	m	102,6	43,5
72	22	m	468,1	43,5
73	22	m	189,2	18,0
74	23	m	157,3	22,3
75	27	m	91,4	11,6
76	24	m	316,7	32,9
77	23	m	373,1	28,7
78	23	m	250,8	30,9
79	25	m	298,7	51,0
80	21	m	312,5	42,5
81	24	m	322,0	31,8
82	21	m	264,6	24,4

Proband	Alter in Jahren	Geschlecht	Aktivität (U/l)	
			ohne EDTA	mit EDTA
83	25	m	257,2	53,1
84	23	m	172,2	23,3
85	20	w	230,6	36,1
86	21	w	156,2	12,7
87	20	w	270,0	26,5
88	27	m	262,5	32,9
89	25	m	203,0	48,8
90	21	m	379,4	35,0
91	23	m	451,7	20,1
92	23	m	290,1	23,3
93	22	m	174,3	41,4
94	26	m	281,6	31,8
95	23	m	186,0	8,5
96	22	m	304,0	21,1
97	23	m	200,9	12,7
98	24	m	232,7	17,0
99	28	m	361,4	36,1
100	32	m	272,1	29,7
101	24	w	324,2	42,5
102	23	m	117,9	5,3

5. AUSWERTUNG

5.1. ALTERSTRUKTUR DES UNTERSUCHTEN KOLLEKTIVES

Da es sich bei den 102 Probanden aus Zimbabwe um Studentinnen und Studenten handelt, bewegt sich die Alterstruktur zwischen 19 und 32 Jahren.

Die entsprechende Alterstruktur einschließlich einer Differenzierung nach dem Geschlecht mittels Einteilung in Alterklassen mit einer Klassengröße von 5 Jahren ist in Tabelle 2 wieder gegeben.

Das dazugehörige Histogramm findet sich in Abbildung 15.

5.2. DARSTELLUNG DER GESAMTAKTIVITÄT DER SERUMPARAOXONASE

Die ohne EDTA-Zusatz gemessene Aktivität (Gesamtaktivität) der Serumparaoxonase zeigt ein Verteilungsspektrum von 19 - 649 U/l.

Im Durchschnitt beträgt die Gesamtaktivität der Serumparaoxonase aller 102 Probanden etwa 300 U/l.

Die Aktivitätswerte sind in Gruppen zu 20 U/l Klassenbreite angeordnet und in Tabelle 3 dargestellt.

In Abbildung 16 findet sich das dazugehörige Histogramm, wobei die gleiche Klasseneinteilung wie in Tabelle 3 verwendet wird.

Die Verteilung der Gesamtaktivität zeigt annähernd eine Normalverteilung im Aktivitätsbereich zwischen 140-400 U/l, eine ganz geringe Gruppe mit niedriger Aktivität und mengenmäßig große Gruppe mit hoher Aktivität, sogar bis zu Aktivität von 649 U/l (2 Probanden).

Tabelle 2

Darstellung des untersuchten Kollektives im Hinblick auf
Alter und Geschlecht mittels Einteilung in Alterklassen

Alterklassen in Jahren	Individuen		Summe
	männl. Geschl.	weibl. Geschl.	
unter 10	0	0	0
10 bis unter 15	0	0	0
15 bis unter 20	4	0	4
20 bis unter 25	70	6	76
25 bis unter 30	19	1	20
30 bis unter 35	2	0	2
35 bis unter 40	0	0	0
40 bis unter 45	0	0	0
45 bis unter 50	0	0	0
50 bis unter 55	0	0	0
55 bis unter 60	0	0	0
60 bis unter 65	0	0	0
65 bis unter 70	0	0	0
Summe :	95	7	102

Abb.15 : Histogramm zur Alterstruktur
bei 102 Probanden aus Zimbabwe.

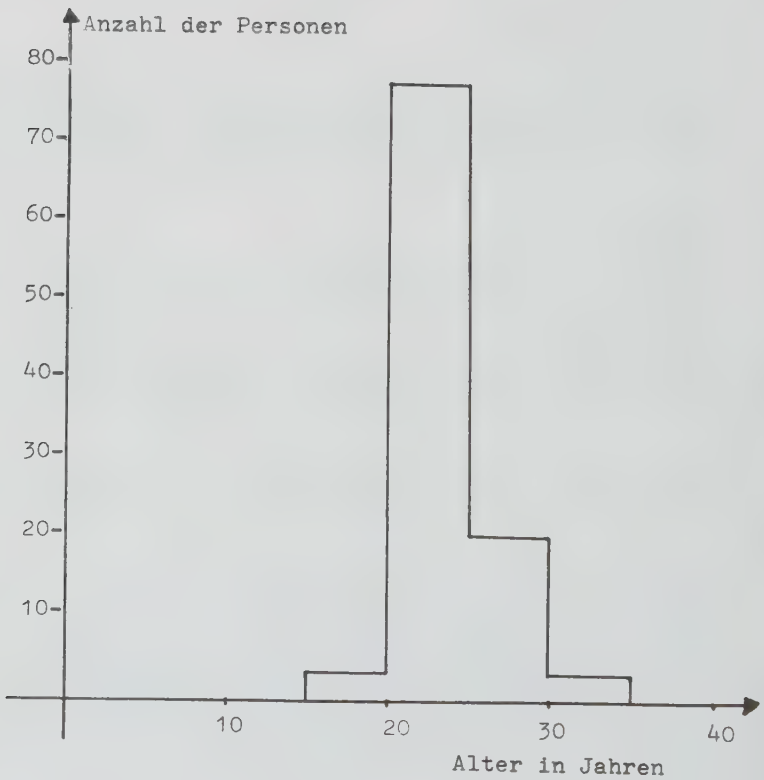


Abb. 16 : Histogramm zur Verteilung der Gesamtaktivität der Serumparaoxonase bei 102 Probanden aus Zimbabwe.

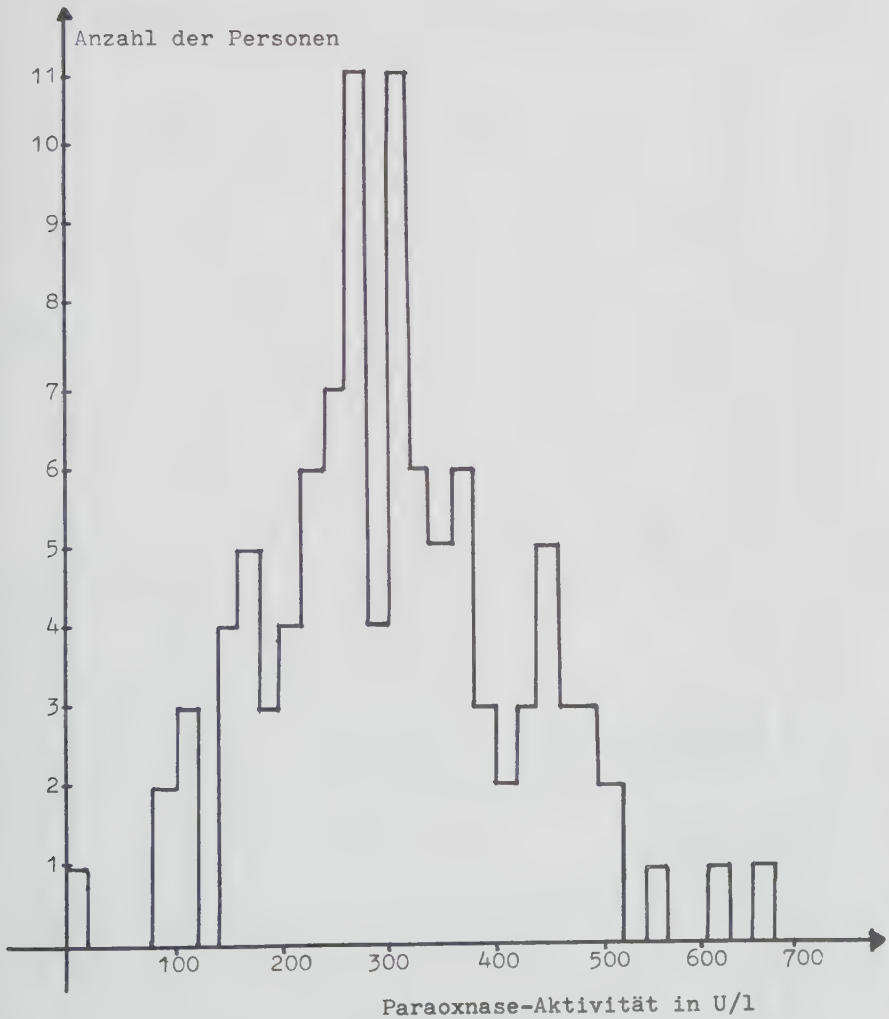


Tabelle 3 :

Darstellung der Verteilung der Gesamtaktivität der Serum-
paraoxonase bei 102 Probanden aus Zimbabwe.

Aktivität in U/l Serum

Absolute Häufigkeit

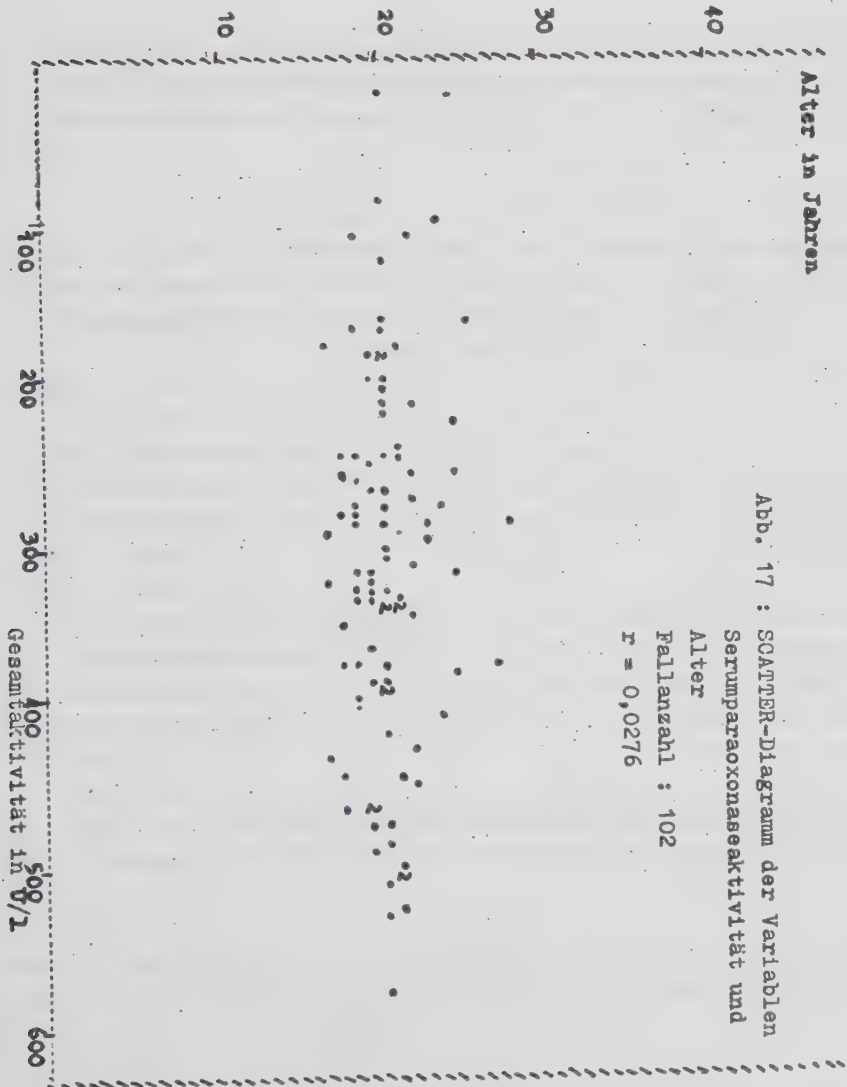
0 bis unter 20	1
20 bis unter 40	0
40 bis unter 60	0
60 bis unter 80	0
80 bis unter 100	2
100 bis unter 120	3
120 bis unter 140	0
140 bis unter 160	4
160 bis unter 180	5
180 bis unter 200	3
200 bis unter 220	4
220 bis unter 240	6
240 bis unter 260	7
260 bis unter 280	11
280 bis unter 300	4
300 bis unter 320	11
320 bis unter 340	6
340 bis unter 360	5
360 bis unter 380	6
380 bis unter 400	3
400 bis unter 420	2
420 bis unter 440	3
440 bis unter 460	5
460 bis unter 480	3
480 bis unter 500	3
500 bis unter 520	2
520 bis unter 540	0
540 bis unter 560	1
560 bis unter 580	0
580 bis unter 600	0
600 bis unter 620	1
620 bis unter 640	0
640 bis unter 660	1

Summe :

102

5. 2. 1. ÜBERPRÜFUNG EINER ABHÄNGIGKEIT DER SERUMPARAOXONASE
VOM ALTER

Die Berechnung der Korrelation zwischen den Variablen "Gesamtaktivität" und "Alter" für 102 Probanden ergab einen Korrelationskoeffizient von $r=0,0276$ (siehe Abb. 17). Dieses Ergebnis zeigt, daß im Zimbabwe-Kollektiv keinerlei Hinweise auf eine Abhängigkeit zwischen Gesamtaktivität und Alter besteht.



5.3. ERMITTLUNG UND DARSTELLUNG DER DURCH EDTA NICHT HEMMBAREN AKTIVITÄT DER SERUMPARAOXONASE

Schon 1959 hatten ERDÖS, DEBAY und WESTERMANN beobachtet, daß bei Blutproben nach Zugabe von EDTA zur Verhinderung der Blutgerinnung die Arylesterase gehemmt wird, ohne daß dabei die Cholinesterase beeinträchtigt ist.

MARTON und KALOW (1960) berichteten über eine solche Hemmung eines Enzymes, das wohl mit der Paraoxonase identisch war. Hierbei wurde die Paraoxonase bei einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-5}$ Mol EDTA vollständig blockiert.

ERDÖS und BOGGS (1961) hatten nach Zugabe von EDTA im menschlichen Serum in der Cohn-Fraktion **IV - I** und **V** unterschiedlichen Restaktivitäten der Arylesterase bestimmt : die Aktivität in Fraktion **IV - I** wurde vollständig gehemmt, die in Fraktion **V** nicht beeinträchtigt.

Hinsichtlich der gefundenen Restaktivität nach Hemmung mit EDTA glaubten sie, daß 2 unterschiedliche Paraoxonasen im menschlichen Serum vorhanden sind. Ein Enzym ist durch EDTA hemmbar, und das andere Enzym ist durch EDTA nicht hemmbar.

Nach bisherigen Untersuchungen von OMURO (1980) bei 35 Japanern, HIERONYMUS (1981) bei 162 Vietnamesen und HECHTEL (1980) bei Deutschen war keine lineare Korrelation zwischen der Gesamtaktivität und der Restaktivität der Serumparaoxonase festzustellen.

Die Ergebnisse der Untersuchungen bei dem Zimbabwekollektiv gibt die Abbildung 18 wieder (siehe dazu Tabelle 1 und Tabelle 4).

Das Verteilungsbild der Restaktivitäten zeigt annähernd eine Normalverteilung im Aktivitätsbereich zwischen 4-65 U/l Serum.

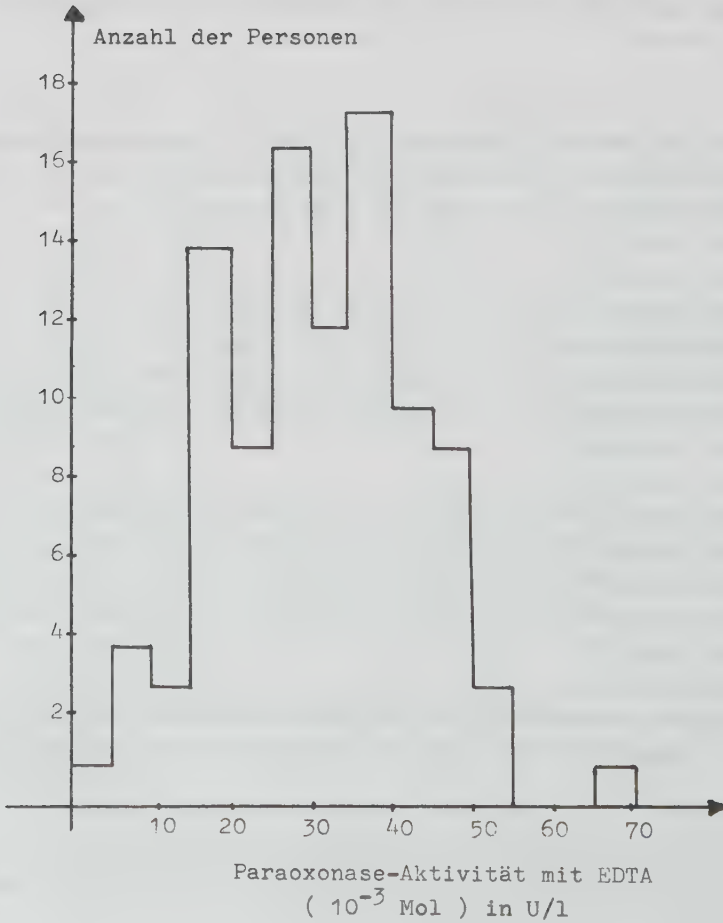
Eine lineare Korrelation zwischen Gesamtaktivität und Restaktivität kann ich Anhand des gefundenen Korrelationskoeffizient von $r=0,3585$ nicht feststellen.

Tabelle 4 :

Darstellung der Verteilung der Restaktivität der Serum-paraoxonase nach EDTA-Zusatz (10^{-3} M) bei 102 Probanden aus Zimbabwe.

Restaktivität in U/l Serum	Absolute Häufigkeit
0 bis unter 5	1
5 bis unter 10	4
10 bis unter 15	3
15 bis unter 20	3
20 bis unter 25	14
25 bis unter 30	9
30 bis unter 35	16
35 bis unter 40	12
40 bis unter 45	17
45 bis unter 50	10
50 bis unter 55	9
55 bis unter 60	3
60 bis unter 65	0
65 bis unter 70	1
70 bis unter 75	0
Summe :	102

Abb. 18 : Histogramm zur Verteilung der
nicht EDTA-hemmbarcn Paraoxonase-
Aktivität bei 102 Probanden aus Zimbabwe.



6. DISKUSSION

Für 800 nicht blutsverwandte westdeutsche Probanden ließ sich mittels der Anti-Che-Technik eine trimodale Verteilung der Serumparaoxonase ermitteln. Dabei konnten 57,9% der Versuchspersonen der niedrigen Aktivitätsgruppe, 36,1% der mittleren und 6,0% der hohen Aktivitätsgruppe zugeordnet werden.

Wie die statistische Auswertung und Familienuntersuchungen an 100 Familien mit 180 Kindern ergab, sind anscheinend zwei Allele mit intermediärem Erbgang für diese Verteilung verantwortlich, wobei für dieses Ergebnis das Hardy-Weinberg-Gesetz exakt gilt (GELDMACHER-v.MALLINCKRODT et al. 1979).

Nach Untersuchungen von PLAYFER et al. 1976 zeigt sich bei britischen Probanden ein sehr ähnliches Verteilungsbild. Sie stellten ebenfalls ein 2-Allele-Modell auf, wobei der Phänotyp mit niedriger Aktivität auf ein rezessives Allel zurückgeht, während für die hohe Aktivität ein dominantes Allel verantwortlich ist.

Eine trimodale Verteilung fand sich auch bei einem indischen Kollektiv (PLAYFER et al. 1976), allerdings war nicht möglich, bei afrikanischen, malayischen und chinesischen Kollektiven getrennte Phänotypen genau abzugrenzen. Die afrikanischen Kollektive aus Kenia und Nigeria zeichneten sich durch vorwiegend hohe Aktivitäten aus ; demgegenüber fand man bei den Malaien und bei den Chinesen ein starkes Auftreten der mittleren Aktivitätsgruppe mit relativ wenig niedrigen und wenig hohen Aktivitäten.

Das Histogramm der untersuchten Seren von 102 Probanden aus Zimbabwe gleicht optisch dem Verteilungsbild der Nigerianer (vgl. Abb. 5).

Ein direkter zahlenmäßiger Vergleich beider Aktivitätsverteilung kann jedoch nicht durchgeführt werden, da PLAYFER unter anderen Versuchsbedingungen gearbeitet hat.

Die Verteilung der Gesamtaktivität der 102 Probanden aus Zimbabwe zeigt etwa eine Normalverteilung im Aktivitätsbereich zwischen 140-400 U/l, eine ganz geringe Gruppe mit niedriger

Aktivität und mengenmäßig große Gruppe mit hoher Aktivität.

Das Verteilungsmuster stimmt etwa mit der Arbeit von PLAYFER et al. (1976) überein.

Die vorliegende Ergebnisse sprechen eher gegen das einfacher 2-Allele-Modell, und vielmehr für ein Multi-Allele-Modell.

Zur weiteren Klärung des genetischen Modells ist jedoch eine größere Anzahl von Vergleichskollektiven erforderlich und ein geeignetes Rechenverfahren müßte gefunden werden.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Ergebnisse sind ein Beitrag zur Aufklärung der Verteilung der Serumparaoxonaseaktivität bei 102 Probanden aus Zimbabwe.

Im Aktivitätsbereich zwischen 140-400 U/l zeigt das Verteilungsbild etwa eine Normalverteilung, während im niedrigen Aktivitätsbereich nur ganz geringe Gruppe und im höheren Aktivitätsbereich mengenmäßig große Gruppe auftreten.

Um die Gültigkeit des 2-Allele-Modell sicher zu untermauern, müßten noch Untersuchungen an einer bedeutend größeren Anzahl von Blutseren erfolgen. Endgültige Klarheit könnten Familienuntersuchungen bringen.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALDRIGE, W. N.

Serumesterases. 1. Two types of esterases (A and B) Hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination.
Biochem. J. 53, 110 (1953a)

2. ALDRIGE, W. N.

Serumesterases. 2. An enzyme hydrolysing diethyl-p-nitrophenyl phosphate (E 600), and its identity with the A-esterases of mammalian sera.
Biochem. J. 53, 117 (1953b)

3. DUMBACH, J

Statistische Analyse zur Genetik der menschlichen Serumparaoxonase (E.C.3.1.1.2.)
Dissertation Erlangen 1976

4. ERDÖS, E.G. ; BOGGS, L.E.

Hydrolysis of Paraoxon in mammalian blood.
Nature 190 , 716 (1961)

5. ERDÖS, E.G. ; DEBAY, C.R. ; WESTERMANN, M.P.

Activition and inhibition of the arylesterase of human serum.
Nature 184, 430 (1959)

6. FORTH, W. ; HENSCHLER, D. ; RUMMEL, W.

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
3.Auflage
Wissenschaftsverlag: Bibliographisches Institut,
Mannheim, Wien, Zürich, 1980

7. GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M ; PETENY, M. ; METZNER, H. ;

BURGIS, H. ; DIETZEL, B. ; NIRSCHL, H. ; RENNER, O.
Zur Spezifität der menschlichen Serumparaoxonase.
Z. Physiol. Chem. 354, 337 (1973b)

8. GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M. ; LINDORF, H.H. ; PETENY, M. ; FLÜGEL, M. ; FISCHER, TH. ; HILLER, TH.
Genetisch determinierter Polymorphismus der menschlichen Serumparaoxonase (EC 3.1.1.2.)
9. GELDMACHER-v.MALLINCKRODT, M. ; HOMMEL, G. ; DUMBACH, J.
On the genetics of the human serum paraoxonase (EC 3.1.1.2.)
Humangenetik 50, 313 (1979)
10. HECHTEL, R.
Die Hemmung der menschlichen Serumparaoxonase durch EDTA.
Dissertation Erlangen 1980
11. KRISCH, K.
Enzymatische Hydrolyse von Diäthyl-p-nitrophenylphosphat durch menschliches Serum.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 6, 41 (1968)
12. MARTON, A.V. ; KALOW, W.
Inhibitors of aromatic esterase of human serum.
Biochem. Pharmacol. 3, 149 (1960)
13. MENZEL, W.
Die Serumarylesterase (EC 3.1.1.2.) in der Literatur von 1942 - 1971.
Dissertation Erlangen 1978
14. HIERONYMUS, C.
Prüfung einer Korrelation zwischen EDTA-hemmbarer und nicht hemmbarer Serumparaoxonaseaktivität bei 162 Vietnamesen.
Dissertation Erlangen 1981
15. OMURO, O.
Serumparaoxonase-Polymorphismus in Japan.
Dissertation Erlangen 1980

16. MAIN, A.R.
The purification of the enzyme hydrolysing diethyl-p-nitrophenyl-phosphate (paraoxon) in sheep serum.
Biochem. H. 74, 10 (1960a)
17. MAIN, A.R.
The differentiation of the A-type esterase in sheep serum.
Biochem. J. 75, 188 (1960b)
18. OVERBAUER, J.T.
Untersuchung zur Verteilung der Serumparaoxonase-Aktivität bei 181 nicht verwandten Vietnamesen.
Dissertation Erlangen 1983
19. NEAL, R.A.
Enzymic mechanism of metabolism of the phosphorothioate insecticides.
Arch. Intern. Med. 128, 118 (1971)
20. PLAYFER, J.R. ; EZE, L.C. ; BULLEN, M.F. ; EVANS, D.A.P.
Genetic polymorphism and interethnic variability of plasma paraoxonase activity.
J. Med. Gen. 13, 337 (1976)
21. POORE, R.E. ; NEAL, R.A.
Evidence for extrahepatic metabolism of parathion.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 23, 759 (1972)
22. ZECH, R. ; ZÜRCHER, K.
Organophosphate splitting serum enzymes in different mammals.
Comp. Biochem. Physiol. (B) 48, 427 (1974)
23. KLEINECKE, R.
Erste Untersuchung zur Verteilung der Gesamtaktivität der Serumparaoxonase bei Schweden.
Dissertation Erlangen 1982

8.1. WEITERE LITERATUR ZUR ANTHROPOLOGIE

1. HEBERER, G. ; KURTH, G. ; SCHWIDETZKI-KOESING, I.
Anthropologie
Fischer Verlag, Frankfurt a.M. , 1959 , S. 154, 166, 176.
2. KATTMANN, U.
Rassen, Bilder des Menschen, biologisch-sozialkund-
liches Arbeitsbuch
Jugenddienst-Verlag, Wuppertal, 1973 , S. 17
3. PFUKANI, P. ; PARKER, G.
History of Southern Afrika
Bell & Hyman London (1975)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. H.-B. Wuermeling, Vorstand des Instituts für Rechtsmedizin der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, für die Arbeitsmöglichkeit in dem Institut und für die Übernahme des Korreferates herzlichst danken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt für die Überlassung des Thema, die zahlreichen Anregungen und für die große Hilfsbereitschaft, die mir die Fertigstellung dieser Arbeit erleichterten.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Duhme für die große Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Lebenslauf

Name : Lindawati
Geburtsname : Teng, Hwee Lien
Geburtsdatum : 23.03.57
Geburtsort : Madiun (Indonesien)
Staats-
angehörigkeit : Indonesisch
Eltern : Teng, Tek Ho
 und Ehefrau Djie, Twan Nio
Ausbildung : 1964 - 1969 Grundschule in Madiun
 1970 - 1972 Mittelschule in Madiun
 1973 - 1975 Oberschule in Jakarta

Dezember 1975 Ankunft in Deutschland

WS 1976/1977 - SS 1977 Studienkolleg
 in Aachen

SS 1978 Immatrikulation an der
Universität Erlangen-Nürnberg
Studienfach Medizin

WS 1979/1980 Ärztliche Vorprüfung
WS 1980/1981 Erster Abschnitt der
 ärztlichen Prüfung
WS 1982/1983 Zweiter Abschnitt der
 ärztlichen Prüfung
WS 1983/1984 Dritter Abschnitt der
 ärztlichen Prüfung

Druck: Copy Center 2000
Obere Karlstraße 30
8520 Erlangen